

⑤

Int. Cl.:

C 07 c, 93/14

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.:

12 q, 32/21

⑩

⑪

Offenlegungsschrift 1 543 374

⑫

Aktenzeichen: P 15 43 374.6 (B 89476)

⑬

Anmeldetag: 20. Oktober 1966

⑭

Offenlegungstag: 20. April 1972

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: —

⑰

Land: —

⑱

Aktenzeichen: —

⑲

Bezeichnung: 3,4-Dihydroxyphenylalkanolamine

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: C. H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

Vertreter gem. § 16 PatG: —

㉓

Als Erfinder benannt Schromm, Kurt, Dr.; Mentrup, Anton, Dr.; Zeile, Karl, Prof.;
6507 Ingelheim

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 31. 7. 1968
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DI 1 543 374

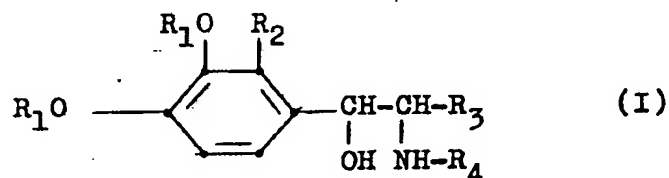
Case 1/256
Dr. Ho/sk

Neue vollständige Anmeldungsunterlagen

C.H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim am Rhein

3,4-Dihydroxyphenylalkanolaminen

Die Erfindung betrifft neue 3,4-Dihydroxyphenylalkanolamine der allgemeinen Formel



die auch in Form reiner Stereoisomerer und gegebenenfalls diastereoisomerer Antipodenpaare vorliegen können, sowie ihre Säureadditionssalze.

Die Substituenten R_1 bis R_4 haben die folgenden Bedeutungen:

R_1 ist ein Wasserstoffatom oder ein Acylrest,

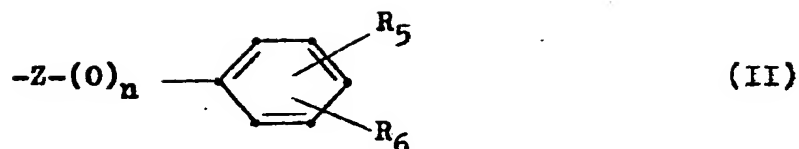
R_2 eine Methyl- oder eine Methoxygruppe,

R_3 bezeichnet ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

R_4 bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, einen 1,4-Benzodioxanyl-2-alkylrest, bei dem der Alkylrest, der geradkettig oder verzweigt sein kann, 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, oder den Rest

209817/1368

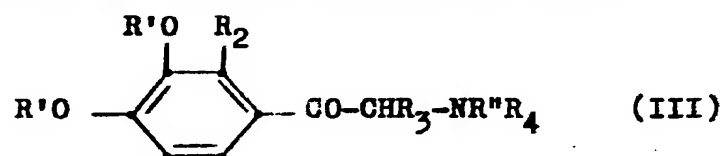
BAD ORIGINAL



worin Z einen unverzweigten oder verzweigten Alkylenrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, n die Zahl 0 oder 1, und R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Hydroxy-, niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen oder beide zusammen die Methylenedioxygruppe bedeuten.

Zur Herstellung der neuen Verbindungen sind insbesondere die folgenden Verfahren geeignet:

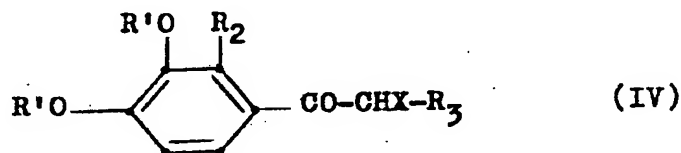
1. Man reduziert Ketone der allgemeinen Formel



worin R' den Rest R_1 oder eine geeignete, vorzugsweise hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe, beispielsweise eine Acyl- oder Benzylgruppe bedeutet; beide Reste R' gemeinsam und zusammen mit den Sauerstoffatomen können auch eine Acetalgruppe bezeichnen, die als Kohlenwasserstoffrest vorzugsweise die Diphenylmethylen- oder Cyclohexylidengruppe enthält; R'' bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe, vorzugsweise einen Benzylrest, R_3 hat die oben angegebene Bedeutung. Die Reduktion erfolgt beispielsweise mit Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren, wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium, oder auch mit komplexen Hydriden, insbesondere Natriumboranat oder Lithiumalanat, oder nach Meerwein-Ponndorf. Die Schutzgruppen können während oder nach der Reduktion gegebenenfalls stufenweise nach üblichen Verfahren abgespalten werden.

BAD ORIGINAL

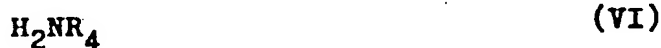
Die als Ausgangssubstanzen verwendeten Verbindungen der Formel III können nach üblichen Methoden erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



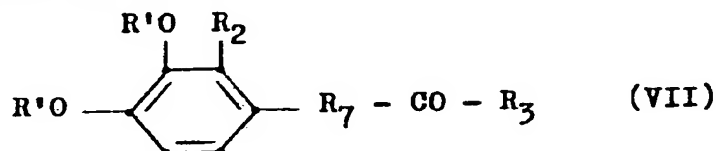
(X = Chlor, Brom oder Jod)
mit einer geeigneten Aminoverbindung der Formel



2. Man reduziert in Gegenwart einesamins der Formel



eine Verbindung der Formel



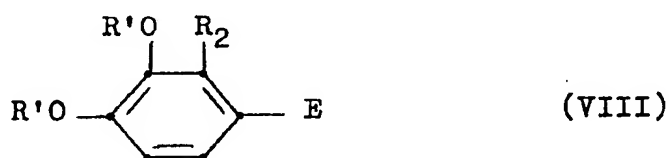
in der R_7 die Gruppe $-\text{CO}-$ oder $-\text{CHOH}-$ bedeutet und die übrigen Reste die angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die Reduktion kann mit Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren, z.B. Raney-Nickel, Palladium, oder mit komplexen Hydriden, z.B. Lithiumalanat und Natriumboratanat durchgeführt werden. Als Ausgangsstoffe dienen bei der Reduktion mit komplexen Hydriden bevorzugt solche Verbindungen VII, in denen R' eine Schutzgruppe, insbesondere einen Benzylrest bedeutet. Etwa vorhandene Schutzgruppen werden nach der Reduktion gegebenenfalls in üblicher Weise abgespalten.

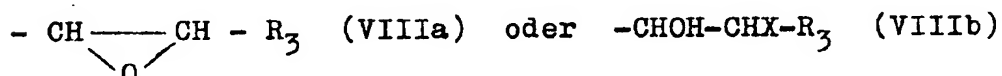
Gewünschtenfalls können auch, falls R_7 die Gruppe $-\text{CHOH}-$ ist, die durch Kondensation der Verbindung VI mit der Verbindung VII zunächst hergestellten Schiffischen Basen als Ausgangsmaterial benutzt werden.

Die Dicarbonylverbindungen der Formel VII sind nach üblichen Verfahren zugänglich, z.B. durch Oxydation geeignet substituierter Aceto-, Propio- und Butyrophenone mit Selendioxyd.

3. Man setzt Verbindungen der allgemeinen Formel



in der E die Gruppen

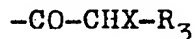


bedeutet, und die übrigen Symbole die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Amin der Formel V um.

Statt der reinen Verbindungen VIIIa und VIIIb können auch ihre Mischungen als Ausgangsmaterial dienen.

Sind R' und R'' in den bei der Reaktion erhaltenen Verbindungen Schutzgruppen, so werden sie in üblicher Weise abgespalten.

Die Verbindungen der Formel VIII werden nach üblichen Verfahren gewonnen, z.B. aus den entsprechenden Halogenketonen mit der Gruppierung

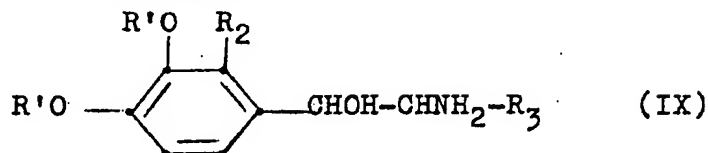


mit Natriumborarat.

209817/1368

BAD ORIGINAL

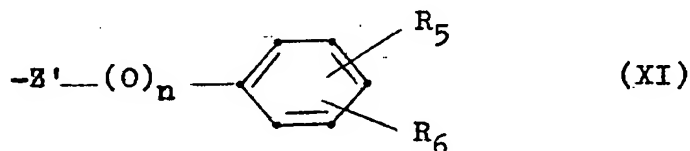
4. Man setzt unter reduzierenden Bedingungen ein Amin der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der Formel



um. R_8 bedeutet darin ein Wasserstoffatom oder einen niederen geradkettigen Alkylrest, R_9 ebenfalls einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, wobei die Summe der Kohlenstoffatome in R_8 und R_9 mindestens 3 und höchstens 7 beträgt; R_9 bezeichnet ferner den 1,4-Benzodioxan-2-yl-, den 1,4-Benzodioxan-2-ylmethyl- oder 1,4-Benzodioxan-2-yläthylrest oder den Rest



(Z' bedeutet eine Alkylengruppe und die Zahl der Kohlenstoffatome in Z' und R_8 beträgt zusammen höchstens 5); R_8 und R_9 können auch zusammen einen Alkylrest mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen darstellen.

Als Reduktionsmittel dienen Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren, z.B. Platin. Etwa vorhandene hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen können dabei gleichzeitig abgespalten werden. Falls R' eine Acylgruppe ist, kann diese gewünschtenfalls nach der Reduktion in üblicher Weise entfernt werden.

Als Reduktionsmittel sind auch komplexe Hydride, z.B.

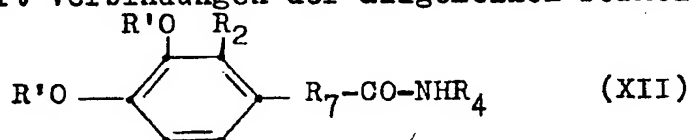
209817/1368

BAD ORIGINAL

Natriumborant oder Lithiumalanat, brauchbar. In diesem Fall werden vorzugsweise solche Ausgangsverbindungen benutzt, in denen R' eine Schutzgruppe, insbesondere einen Benzyl- oder Diphenylmethylenrest bedeutet. Etwa im Reaktionsprodukt vorhandene Schutzgruppen werden wie üblich abgespalten.

Die Amine der Formel IX sind beispielsweise über entsprechende Isonitrosoketone, Cyanhydrine, Benzoylcyanide, Hydrazine, Hydrazide, Azidophenone und Diazophenone zugänglich. Es ist jedoch nicht erforderlich, zunächst die freien Amine herzustellen und zu isolieren; vielmehr können die genannten Verbindungen als solche der reduktiven Substitution unterworfen werden.

5. Man reduziert Verbindungen der allgemeinen Formel

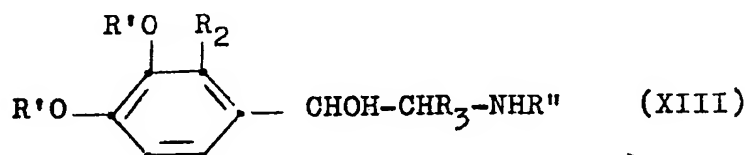


vorzugsweise mit komplexen Hydriden, z.B. Lithiumalanat. Als Ausgangsstoffe sind besonders solche Carbonsäureamide der Formel XII geeignet, in denen die 3- und 4-ständige OH-Gruppe in Form von Acetal- oder Benzyläthergruppierungen geschützt sind.

Die Schutzgruppen werden gegebenenfalls nach der Reduktion abgespalten.

Nach diesem Verfahren erhält man Verbindungen der Formel I, worin R₃ ein Wasserstoffatom ist.

6. Man setzt eine Verbindung der allgemeinen Formel



BAD ORIGINAL

209817/1368

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $R_4 - Y$ um, die unter Abspaltung des Moleküls HY die Einführung des Restes R_4 in die Aminogruppe bewirkt. Y kann beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder einen Aryl- oder Alkylsulfonsäurerest bedeuten. Die Reaktion wird zweckmäßig in Gegenwart überschüssigen Amins oder eines säurebindenden Kondensationsmittels wie Natrium- oder Kaliumcarbonat ausgeführt. Gegebenenfalls werden anschließend die Schutzgruppen in üblicher Weise entfernt.

Sofern nach den erfindungsgemäßen Verfahren zunächst Verbindungen der Formel I mit freien OH-Gruppen in 3- und 4-Position des Phenylrings erhalten werden, werden diese Gruppen gewünschtenfalls acyliert. Liegen die erfindungsgemäßen Verbindungen als freie Basen vor, werden sie gewünschtenfalls in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze übergeführt; primär erhaltene Salze werden gewünschtenfalls in die freien Basen oder in die Salze anderer Säuren umgewandelt. Geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Ascorbinsäure, 8-Chlorthéophyllin, Benzoesäure, Cyclohexylsulfaminsäure.

Sofern die Ausgangsprodukte stereoisomere Formen bilden, können auch die reinen Stereoisomeren bei den erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden.

Wenn die Endprodukte der allgemeinen Formel I nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, so werden sie gewünschtenfalls in die optischen Antipoden aufgetrennt. Sind mehrere Asymmetriezentren vorhanden, so können die Racemate der diastereomeren Antipodenpaare in üblicher Weise voneinander getrennt werden und ihrerseits in die jeweiligen Antipoden zerlegt werden. Zur Trennung der Spiegelbildisomeren dient vorzugsweise die fraktionierte Kristallisation ihrer

Salze mit optisch aktiven Säuren, z.B. Dibenzoyl- oder Ditoluyl- α -Weinsäure.

Die neuen Verbindungen sind Sympathomimetika; sie zeigen insbesondere broncholytische und juckreizstillende Wirkung und bewirken eine Erweiterung der peripheren Gefäße.

Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bezeichnet und R_4 einen Alkylrest mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, einen 1,4-Benzodioxanyl-2-alkylrest oder den Rest der Formel II bedeutet, worin der Rest Z 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, n die Zahl 0 oder 1 bedeutet und R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatome, Hydroxy-, Methyl- oder Methoxygruppen bedeuten.

Für die Applikation werden die neuen Verbindungen mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägerstoffen und Zusätzen verarbeitet. Geeignete Anwendungsformen sind Sprays, Tabletten, Dragées, Granulate, Zäpfchen, Salben, Lösungen und Suspensionen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

BAD ORIGINAL

209817/1368

Beispiel 1:1-(2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(3-phenylpropylamino)-
äthanol

97 g 2-Methyl-3,4-dimethoxyacetophenon werden in Benzol bei 75° C mit 25 ml Brom umgesetzt. Nach Abdestillieren des Benzols im Vakuum und Verdünnen des Rückstandes mit Isopropanol kristallisiert das α -Brom-2-methyl-3,4-dimethoxyacetophenon vom F. 88° C aus. Dieses wird in Acetonitril mit 2 Äquivalenten Benzyl-3-phenylpropylamin bei Raumtemperatur behandelt. Nach Entfernen des Benzyl-3-phenylpropylaminhydrobromids und des Lösungsmittels erhält man mit Oxalsäure in Äther das α -(Benzyl-3-phenyl-propylamino)-2-methyl-3,4-dimethoxyacetophenonhydrogenoxalat, das bei 118-121° C schmilzt. Durch Hydrieren in einem Methanol-Wassergemisch (2:1) mit Palladium/Kohle bei 60° C und 5 atm. entsteht daraus α -(3-Phenylpropylamino)-2-methyl-3,4-dimethoxyacetophenonhydrogenoxalat, welches mit wässrigem Ammoniak in die freie Base übergeführt werden kann, aus der man mit ätherischer Salzsäure in Acetonitril das Hydrochlorid (F. 210-217° C) bekommt.

50 g α -(3-Phenylpropylamino)-2-methyl-3,4-dimethoxy-acetophenonhydrochlorid werden mit 920 ml 40 %iger Bromwasserstoffsäure 1,5 Stunden am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen fällt das α -(3-Phenylpropylamino)-2-methyl-3,4-dihydroxyacetophenonhydrobromid aus, das bei 179° C schmilzt. Daraus erhält man mit wässrigem Ammoniak die Base (F. 130-138° C), die in Alkohol mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt werden kann.

30 g α -(3-Phenylpropylamino)-2-methyl-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid, in 300 ml Methanol gelöst, hydriert man mit Platin (aus 5 g PtO₂) als Katalysator bei Normaldruck, indem man zu Beginn der Hydrierung die Lösung kurz auf 65° C erwärmt. Nach Entfernen des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels im H₂-Strom unter Vakuum erhält man aus verdünnter Salzsäure das 1-(2-Methyl-3,4-

209817/1368

BAD ORIGINAL

dihydroxyphenyl)-2-(3-phenylpropylamino)-aethanolhydrochlorid, das nach Umkristallisieren aus 95 %igem Alkohol und verdünnter Salzsäure bei 176°C schmilzt.

Beispiel 2

1-(2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl)-2-[2-(p-hydroxyphenyl)-isopropylamino]-aethanol

Durch Umsetzen von α -Brom-2-methyl-3,4-dimethoxyacetophenon in Essigester mit 2 Äquivalenten Benzyl-p-methoxyphenylisopropylamin und anschließender Hydrierung in Methanol mit Palladium/Kohle als Katalysator bei 60°C und 5 atm. erhält man α -[2-(p-Methoxyphenyl)-isopropylamino]-2-methyl-3,4-dimethoxyacetophenon, dessen Hydrochlorid bei 205°C schmilzt. 1 1/2-stündiges Kochen dieses Hydrochlorids in 48 %iger Bromwasserstoffsäure führt zum α -[2-(p-Hydroxyphenyl)-isopropylamino]-2-methyl-3,4-dihydroxyacetophenonhydrobromid (F. 115-125°C), das in Wasser mit konz. Salzsäure in das Hydrochlorid (F. 120-135°C) umgewandelt wird.

20 g α -[2-(p-Hydroxyphenyl)-isopropylamino]-2-methyl-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid werden in 200 ml Methanol mit Platin (aus 2 g PtO₂) als Katalysator bei 20°C und Normaldruck hydriert. Nach Entfernen des Katalysators gibt man 3 g Benzoesäure zu der Lösung und destilliert im Vakuum das Methanol ab. Der mit 200 ml Aethanol verdünnte Rückstand wird 45 Minuten mit 8,4 g Natriumbenzoat geschüttelt. Nach Abtrennen des ausgefallenen Natriumchlorids, Eindampfen im Vakuum und Verreiben mit Äther erhält man ein Öl, das nach einiger Zeit in Acetonitril kristallin wird. Die Kristalle werden mit heißem Methyläthylketon extrahiert. Beim Abkühlen der Lösung erhält man das 1-(2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl)-2-[2-(p-hydroxyphenyl)-isopropylamino]-aethanolbenzolat, welches ab 110°C schmilzt.

BAD ORIGINAL

209817/1368

Beispiel 31-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-cyclopentylamino-
Äthanol

Man gibt 270 g 2,3,4-Trihydroxyacetophenon (nach Badhwar, Org. Synthesis 14, 40 - (1934) hergestellt), 772 ml Aceton, 131 ml Pyridin und 388 g Diphenyldichlormethan zusammen und läßt über Nacht stehen. Dann fügt man eine Lösung von 200 g Natriumhydroxid in 500 ml Wasser gelöst portionsweise hinzu. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich von selbst auf 50-60°C. Nach 2 Stunden säuert man mit konzentrierter Salzsäure an. Der resultierende steife Kristallbrei wird mit Wasser verdünnt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man schlämmt sodann in Methanol auf, saugt ab und wäscht mit Methanol. Das so erhaltene 2-Hydroxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxyacetophenon schmilzt bei 155-156°C.

249 g 2-Hydroxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxyacetophenon, 1250 ml Methanol und 288 ml Dimethylsulfat werden auf 40°C erhitzt. Unter Rühren gibt man dann langsam eine Lösung von 204 g Kaliumhydroxid in 813 ml Methanol hinzu, wobei die Temperatur auf 53°C ansteigt. Nach einer 3/4 Stunde kühlt man und saugt das ausgefallene Produkt ab. Die Substanz wird nun unter Rühren in Äther gegeben, wobei das Kaliumbisulfat ungelöst zurückbleibt. Man saugt ab, filtriert den Äther über Kohle und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird auf eine Platte gegossen. Das 2-Methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxyacetophenon kristallisiert aus. 69 g dieser Verbindung werden in 346 ml Benzol gelöst. In diese Lösung gibt man tropfenweise 10 ml Brom. Die Bromierung erfolgt bei 80°C.

Nach der Reaktion destilliert man das Benzol ab. Der Rückstand kristallisiert in Isopropanol aus. Man saugt vom Isopropanol ab und wäscht mit Petroläther. Das α -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxyacetophenon schmilzt bei 137°C.

63,8 g dieses Bromketons und 52,5 g Benzyloxy-cyclopentylamin werden in 250 ml Benzol 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Man gibt Äther hinzu und saugt das Benzylcyclopentylaminhydrobromid ab. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Methanol mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Nach Zugabe der gleichen Menge Wasser hydriert man mit Palladium/Kohle als Katalysator bei 60° und 5 atm. Der Katalysator wird abgesaugt und die Lösung eingedampft. Den Rückstand kocht man mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Methanol und konz. Salzsäure 2 Stunden am Rückfluß. Nach Abdestillieren des Methanols fällt beim Abkühlen das α -Cyclopentylamino-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid aus. Es wird aus Äthanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 202-203°C.

6 g α -Cyclopentylamino-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid werden in Methanol mit Platin als Katalysator unter Normalbedingungen hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und des Lösungsmittels erhitzt man den Rückstand in Acetonitril. Das zunächst ölige 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-cyclopentylamino-Äthanolhydrochlorid wird kristallin. Es schmilzt bei 161-162°C.

Beispiel 4

1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-phenoxy-Äthylamino-Äthanol

106,3 g α -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethyldihydroxyacetophenon, 800 ml Benzol und 114,5 g Benzyl-phenoxyäthylamin werden zusammengegeben und 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach kühlt man ab und verdünnt mit Äther. Das Benzyl-phenoxyäthylaminhydrobromid fällt aus. Es wird abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Essigester mit ätherischer Salzsäure angesäuert. Das α -Benzylphenoxyäthylamino-2-methoxy-3,4-diphenylmethyldihydroxyacetophenonhydrochlorid kristallisiert aus. Nach dem Umkristallisieren

aus Methylenchlorid/Essigester hat es einen Schmelzpunkt von 159-161°C.

89 g dieser Verbindung werden in einem Gemisch von 1000 ml Methanol und 300 ml Wasser bei 60° C und 5 atm. mit Palladium/Kohle hydriert. Der Katalysator wird danach abgesaugt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Das kristallin zurückbleibende α -Phenoxyäthylamino-2-methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxy-acetophenonhydrochlorid schmilzt nach Waschen mit Essigester bei 190 - 192°C.

60 g dieses Produkt wird in einem Gemisch von 250 ml konz. Salzsäure und 350 ml Methanol 2 Stunden am Rückfluß gekocht und danach heiß über Aktivkohle filtriert. Beim Abkühlen scheidet sich das α -Phenoxyäthylamino-2-methoxy-3,4-dihydroxy-acetophenonhydrochlorid aus. Es hat nach Verreiben mit Methyläthylketon und Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmelzpunkt von 174-175°C.

Das α -Phenoxyäthylamino-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenon, das aus dem Hydrochlorid mit konz. wässrigem Ammoniak hergestellt wird, hydriert man in Methanol mit Raney-Nickel unter Normalbedingungen. Nach Entfernen des Katalysators und Eindampfen der Lösung im Stickstoffstrom unter Vakuum erhält man aus Aceton mit ätherischer Salzsäure das 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-phenoxyäthylaminoäthanolhydrochlorid, das nach Umkristallisieren aus Äthanol/Aceton bei 87-88°C schmilzt und mit 1/2 Mol Aceton kristallisiert.

Beispiel 5

1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-p-tolyloxy-äthylamino-äthanol

In analoger Weise wie in Beispiel 4 das α -Phenoxyäthylamino-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid wird das α -p-Tolyloxyäthylamino-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid (F. 181-182°C) synthetisiert.

BAD ORIGINAL

Diese Verbindung wird in Methanol mit Platin als Katalysator unter Normalbedingungen hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und des Lösungsmittels im Vakuum erhält man einen öligen Rückstand, der mit Isopropanol/Essigester kristallin wird. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril hat das 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-p-tolyloxy-äthylaminoäthanol-hydrochlorid einen Schmelzpunkt von 109-111°C.

Beispiel 6

1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-tert.-butylaminoäthanol

Ein Gemisch von 85 g α -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxyacetophenon, 500 ml Benzol und 32 g tert. Butylamin werden 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Danach destilliert man das Benzol im Vakuum ab und gibt zu dem Rückstand Äther. Das tert. Butylaminhydrobromid wird abgesaugt und das Filtrat nach Waschen mit Wasser im Vakuum eingeengt. Der Rückstand gibt in Essigester mit aetherischer Chlorwasserstoffsäure das α -tert. Butylamino-2-methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxyacetophenonhydrochlorid, das bei 182-183°C schmilzt.

23 g dieser Verbindung werden mit 95 ml konz. Salzsäure und 135 ml Methanol 2 Stunden am Sieden gehalten, dann zieht man das Methanol im Vakuum ab, gibt Benzol zu und destilliert das Benzol-Wasser-Gemisch ab. Der Rückstand kristallisiert nach Verreiben mit heißem Methyläthylketon und Essigester. Nach Umkristallisieren aus einem Äthanol-Äther-Gemisch schmilzt das α -tert. Butylamino-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid bei 189-190°C.

15 g Aminoketon werden in 150 ml Methanol in Gegenwart von Platin unter Normalbedingungen hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Eindampfen der Lösung kristallisiert das zurückbleibende 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-tert.-butylaminoäthanol aus Aceton. Die Verbindung, die 1/2 Mol Kristallwasser enthält, schmilzt bei 97-99°C.

BAD ORIGINAL

Beispiel 71-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(o-tolyloxyäthylamino)-
Äthanol

Aus α -(O-Tolyloxyäthylamino)-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid (F. 197-199°C), das entsprechend Beispiel 4 hergestellt wurde, erhält man durch Hydrierung in Methanol mit Platin als Katalysator unter Normalbedingungen das 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(O-tolyloxyäthylamino)-Äthanolhydrochlorid, (F. 134-135°C, aus Acetonitril).

Beispiel 81-(2-Methoxy-2,4-dihydroxyphenyl)-2-(m-tolyloxyäthylamino)-
Äthanol

Analog Beispiel 7 wird aus α -(m-tolyloxyäthylamino)-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid (F. 170-172°C) das 1-(2-Methoxy-2,4-dihydroxyphenyl)-1-(m-tolyloxyäthylamino)-Äthanolhydrochlorid (F. 126-127°C, aus Acetonitril) hergestellt.

Beispiel 91-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(O-methoxyphenoxyäthyl-
amino)-Äthanol

α -(o-Methoxyphenoxyäthylamino)-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid (F. 152-153°C) liefert analog Beispiel 7 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(o-methoxyphenoxyäthylamino)-Äthanolhydrochlorid, das mit 1 Mol Acetonitril als Kristalllösungsmittel kristallisiert (F. 78-80°C).

Beispiel 101-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(1,1-dimethyl-3-phenyl-
propylamino)-Äthanol

In analoger Weise wie in Beispiel 6 wird aus α -(1,1-Dimethyl-3-phenylpropylamino)-2-methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxyacetophenonhydrochlorid (F. 174-176°C) über das α -(1,1-Dimethyl-3-phenylpropylamino)-2-methoxy-3,4-dihydroxyaceto-

- 16 -

phenonhydrochlorid (F. 173-175°C) das 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(1,1-Dimethyl-3-phenylpropyl-amino)-Äthanolhydrochlorid hergestellt, das nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther bei 175-176°C schmilzt.

Beispiel 11

1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(1,1-dimethyl-3-p-tolylpropylamino)-Äthanol

Entsprechend Beispiel 10 wird aus α -(1,1-Dimethyl-3-p-tolylpropylamino)-2-methoxy-3,4-dihydroxyacetophenonhydrochlorid (F. 166-167°C) das 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(1,1-dimethyl-3-p-tolylpropylamino)Äthanolhydrochlorid (F. 168-170°C, aus Äthanol/Äther) hergestellt.

Beispiel 12

1-(2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl)-2-tert. Butylaminoäthanol

Ein Gemisch von 31 g α -Brom-2-methyl-3,4-dibenzyloxyacetophenon (F. 123°C) 150 ml Benzol und 27 g tert.-Butylamin wird 2 Stunden bei 40-50°C gerührt, danach schüttelt man mit Wasser aus und dampft die benzolische Lösung ein. Der Rückstand ergibt in Acetonitril mit Ätherischer Salzsäure das α -tert.-Butylamino-2-methyl-3,4-dibenzyloxyacetophenonhydrochlorid (F. 199-204°C). 16 g Base - durch Freisetzung mit wässrigem Ammoniak, Extraktion mit Äther und Eindampfen aus dem Hydrochlorid hergestellt - werden in 100 ml Äthanol mit 0,73 g NaBH_4 reduziert, indem man das Gemisch 12 Stunden stehen läßt. Nach Eindampfen, Zersetzen mit Wasser, Extraktion mit Äther und erneutem Eindampfen erhält man aus Petroläther das kristalline 1-(2-Methyl-3,4-dibenzyloxyphenyl)-2-tert. Butylaminoäthanol (F. 111-112°C). 14 g dieser Verbindung werden in 250 ml Methanol mit Pd auf Kohle als Katalysator unter Normalbedingungen hydriert. Danach entfernt man Katalysator und Lösungsmittel und erhält aus Acetonitril das 1-(2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl)-2-tert.-Butylaminoäthanol, aus dem in Essigester mit der berechneten Menge Ätherischer Benzoesäure, das Benzoat

209817/1368

BAD ORIGINAL

entsteht. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Isopropanol schmilzt das Benzoat bei 179-181°C.

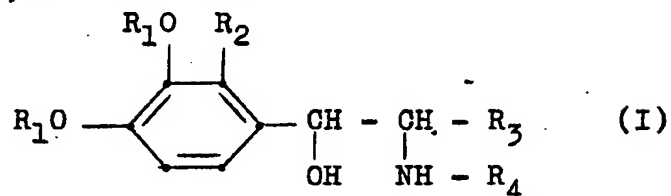
Beispiel 13

1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-butanol

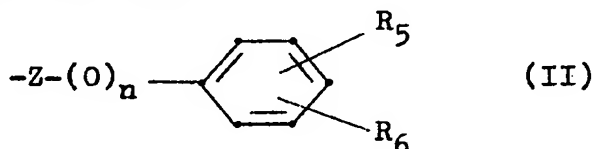
In analoger Weise wie in Beispiel 3 das 2-Methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxyacetophenon wird das entsprechende Butyrophenon (F. 93-94°C) synthetisiert. Durch Bromieren bei 40°C in Benzol erhält man daraus das α -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxybutyrophenon das in Äthanol bei 50-60°C mit der 5-fachen Menge Isopropylamin zum α -Isopropylamino-2-methoxy-3,4-diphenylmethylen-dihydroxybutyrophenon (Hydrochlorid: F. 93-94°C, aus Äthanol) umgesetzt wird. 2-stündiges Kochen unter Rückfluß mit 15 %iger methanolischer Salzsäure führt dann zum α -Isopropylamino-2-methoxy-3,4-dihydroxybutyrophenon dessen Hydrochlorid bei 188-190°C unter Zersetzung schmilzt. 6 g dieses Hydrochlorids werden in 100 ml Methanol mit Pt als Katalysator unter Normalbedingungen hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und des Lösungsmittels wird aus Methanol/Acetonitril das 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-butanolhydrochlorid (F. 220-222°C) erhalten.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest, R_2 eine Methyl- oder eine Methoxygruppe, R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_4 einen unverzweigten oder verzweigten Alkylrest mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, einen 1,4-Benzodioxanyl-2-alkylrest, bei dem der Alkylrest 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält und geradkettig oder verzweigt sein kann, oder den Rest



bedeutet, worin Z einen unverzweigten oder verzweigten Alkylenrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, n die Zahl 0 oder 1 und R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Hydroxy-, niedere Alkyl- oder niedere Alkoxygruppen oder gemeinsam die Methylendioxygruppe bedeuten, gegebenenfalls in Form reiner Stereoisomerer oder diastereomerer Antipodenpaare, und ihre Säureadditionssalze,

2. 1-(2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl)-2-(3-phenyl-propyl-amino)-äthanol, in Form des Racemats, der optischen Antipoden und der jeweiligen Säureadditionssalze.

3. 1-(2-Methyl-3,4-dihydroxyphenyl)-2-[2-(p-hydroxy-phenyl)-isopropylamino]-äthanol, in Form der diastereomeren Antipodenpaare, der optischen Antipoden und der jeweiligen Säureadditionssalze.

4. 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-cyclopentyl-amino-äthanol, in Form des Racemats, der optischen Antipoden und der jeweiligen Säureadditionssalze.

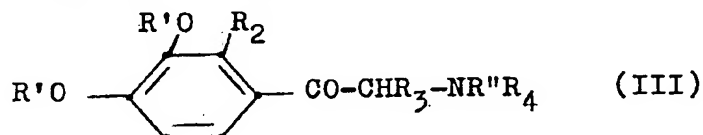
5. 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-phenoxyäthyl-aminoäthanol, in Form des Racemats, der optischen Antipoden und der jeweiligen Säureadditionssalze.

6. 1-(2-Methoxy-3,4-dihydroxyphenyl)-2-p-tolyloxy-äthylaminoäthanol, in Form des Racemats, der optischen Antipoden und der jeweiligen Säureadditionssalze.

7. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine oder mehrere Substanzen gemäß Anspruch 1, in Verbindung mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R' den Rest R₁ oder eine geeignete, vorzugsweise hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbare Gruppe, beispielsweise eine Acyl- oder Benzylgruppe, oder beide

BAD ORIGINAL

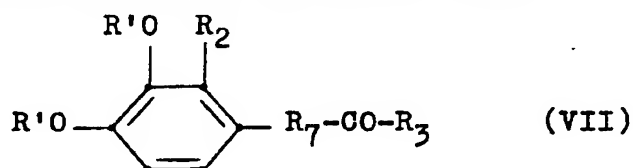
209817/1368

Reste R' gemeinsam und zusammen mit den Sauerstoffatomen eine Acetalgruppe bedeuten, die als Kohlenwasserstoffrest vorzugsweise die Diphenylmethylen- oder die Cyclohexyliden-Gruppe enthält, und R'' ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe, vorzugsweise einen Benzylrest bezeichnet, reduziert, oder daß man

b) in Gegenwart eines Amins der allgemeinen Formel

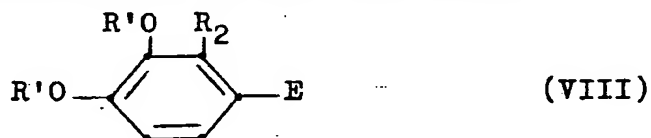


eine Verbindung der allgemeinen Formel

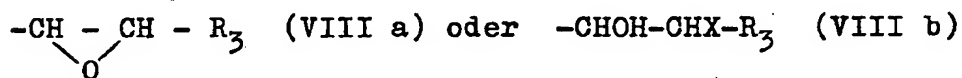


in der R₇ die Gruppe -CO- oder -CHOH- bedeutet, reduziert, oder daß man

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



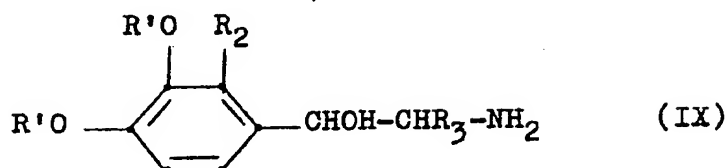
in der E die Gruppen



und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bezeichnet, mit einem Amin der Formel $\text{HNR}''\text{R}_4$ umgesetzt,

oder daß man

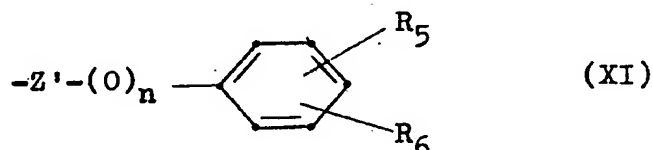
- d) unter reduzierenden Bedingungen ein Amin der allgemeinen Formel



bzw. seine Vorstufen, mit einer Carbonylverbindung der Formel

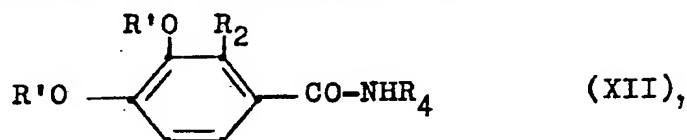


umsetzt, worin R_8 ein Wasserstoffatom oder einen niederen geradkettigen Alkylrest und R_9 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest bedeuten, wobei die Summe der Kohlenstoffatome in R_8 und R_9 mindestens 3 und höchstens 7 beträgt; und wobei R_9 auch den 1,4-Benzodioxan-2-yl-, den 1,4-Benzodioxan-2-ylmethyl- oder den 1,4-Benzodioxan-2-yläthylrest oder den Rest



(Z' bedeutet eine Alkylengruppe und die Zahl der Kohlenstoffatome in Z' und R_8 beträgt zusammen höchstens 5) darstellen kann und wobei R_8 und R_9 auch zusammen einen Alkylrest mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen darstellen können; oder daß man

- e) ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel



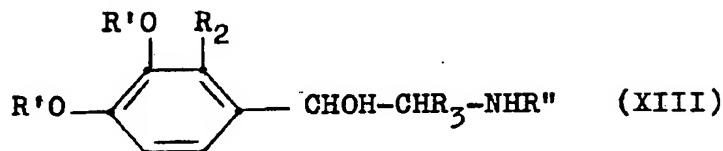
in dem R' vorzugsweise einen hydrogenolytisch abspaltbaren

BAD ORIGINAL

Rest bezeichnet, reduziert

oder daß man

f) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer ^{zur} Einführung des Restes R_4 in die Aminogruppe geeigneten Verbindung der allgemeinen Formel R_4-Y , vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Kondensationsmittels, umgesetzt, in der Y ein Chlor-, Brom- oder Jodatombzw. einen Alkyl- oder Arylsulfonsäurerest bedeutet.

und daß man in den nach a) bis f) erhaltenen Verbindungen etwa vorhandene Schutzgruppen abspaltet, freie phenolische OH-Gruppen gewünschtenfalls acyliert, gegebenenfalls primär erhaltene freie Basen in die Säureadditionssalze, primär erhaltene Säureadditionssalze in Salze anderer Säuren oder in die freien Basen überführt.

9. Verfahren nach Anspruch 8 a, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren, vorzugsweise Raney-Nickel, Platin oder Palladium oder mit komplexen Hydriden, insbesondere Natriumboratanat oder Lithiumalanat, oder nach Meerwein-Ponndorf durchgeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 8 b, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion katalytisch über Hydrierungskatalysatoren, wie z.B. Raney-Nickel, Platin oder Palladium, oder mit komplexen Hydriden, vorzugsweise Lithiumalanat oder Natriumboratanat durchgeführt wird.

209817/1368

BAD ORIGINAL

11. Verfahren nach Anspruch 8 d, dadurch gekennzeichnet, daß man als Vorstufen des Amins IX beispielsweise Isonitrosoketone, Cyanhydrine, Benzoylcyanide, Hydrazine, Hydrazide, Acidophenone und Diazophenone verwendet.

12. Verfahren nach Anspruch 8 d, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Umsetzung des Amins IX unter reduzierenden Bedingungen als Reduktionsmittel vorzugsweise Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren, insbesondere Raney-Nickel, Platin oder Palladium, oder komplexe Hydride, insbesondere Lithiumalanat oder Natriumborant verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 8 e, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reduktion vorzugsweise mit komplexen Hydriden, insbesondere Lithiumalanat, durchführt.

14. Verfahren nach den Ansprüchen 8 - 13, dadurch gekennzeichnet, daß man, falls die Ausgangsverbindung in stereoisomeren Formen vorliegen kann, eines der Stereoisomeren als Ausgangsverbindung verwendet.

15. Abänderung des Verfahrens nach den Ansprüchen 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I, die mindestens zwei Asymmetriezentren enthalten, in die diastereomeren Antipodenpaare auftrennt.

16. Abänderung des Verfahrens nach den Ansprüchen 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I in die einzelnen optischen Antipoden zerlegt.

17. Verfahren zur Broncholyse beim Menschen, dadurch gekennzeichnet, daß man therapeutische Dosen einer oder mehrerer Substanzen gemäß Anspruch 1 in Form pharmazeutischer Zubereitungen gemäß Anspruch 7 verabreicht.

BAD ORIGINAL

18. Verfahren zur Erweiterung der peripheren Gefäße beim Menschen, dadurch gekennzeichnet, daß man therapeutische Dosen einer oder mehrerer Substanzen gemäß Anspruch 1 in Form pharmazeutischer Zubereitungen gemäß Anspruch 7 verabreicht.

209817/1368

BAD ORIGINAL